

<https://helda.helsinki.fi>

Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen esto

Mustonen, Pirjo

2018

Mustonen , P , Lehto , M & Putaala , J 2018 , ' Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen esto ' ,
Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 10 , Sivut 1093-1102 . <
<http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14331> >

<http://hdl.handle.net/10138/304126>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Pirjo Mustonen, Mika Lehto ja Jukka Putaala

Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen esto

Eteisvärinäpotilaiden aivohalvausriski ilman antikoagulaatiohoitoa on keskimäärin viisinkertainen verrattuna sinusrytmissä oleviin. Kuten muutkin sydänperäisen embolisaaation mekanismeilla syntyvät aivoinfarktit, myös eteisvärinästä johtuvat ovat keskimääräistä suurempia ja seurauksiltaan vakavampia. Valtaosa eteisvärinäpotilaista hyötyy antikoagulaatiohoidosta, mutta potilaille, joiden tromboembolisen komplikaation riski on pieni, siitä on enemmän haittaa kuin hyötyä. Potilaskohtainen tromboembolisen komplikaation riski ja hoidon aiheellisuus sen perusteella arvioidaan käyttämällä CHA₂DS₂-VASc-pisteytystä. Suorat antikoagulantit ja varfariini estävät vähintään kaksi kolmasosaa eteisvärinäpotilaiden aivoinfarkteista. Kallonsisäisiä vuotoja ilmaantuu suoria antikoagulantteja käytettäessä vähemmän, ainakin verrattuna korkeintaan kohtalaisesti (TTR-arvo alle 70 %) toteutuvan varfariinihoitoon. Eteisvärinä aiheuttaa edelleen vähintään 25 % aivoinfarkteista, pääosin siksi, ettei eteisvärinää ole tunnistettu tai siksi, ettei potilaalla muista syistä ole toimivaa antikoagulaatiohoitoa.

Eteisvärinä aiheuttaa ainakin noin neljänneksen iskeemisistä aivohalvauksista (KUVA 1) (1–3). Huolimatta siitä, että antikoagulaatiohoitoa käytetään aiempaa yleisemmin, todettiin esimerkiksi Isossa-Britanniassa vuosina 2015–2016 uusia eteisvärinään liittyviä aivoinfarkteja vuosittain 114/100 000 asukasta, mikä oli 20 % kaikista iskeemisistä aivoverenkiertohäiriöistä (4).

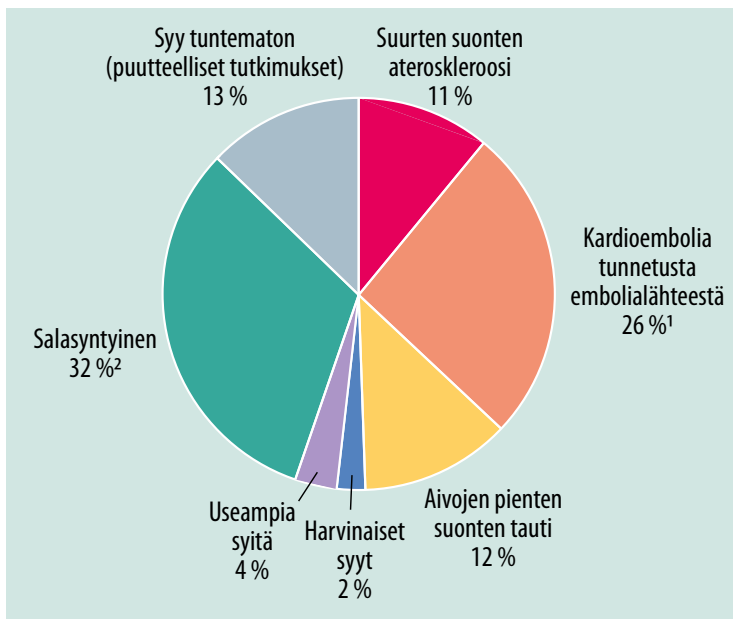
Antikoaguloimattoman potilaan eteisvärinä lisää 40 vuotta sitten julkaistun Framingham-tutkimuksen mukaan aivohalvauksen riskiä keskimäärin viisinkertaiseksi. Jos potilaalla on eteisvärinän lisäksi reumaattinen hiippaläpän ahtauma, on riski erityisen suuri, noin 17-kertainen (5). Sittenmin tehdyistä etenevistä eteisvärinän antikoagulaatiohoitotutkimuksista on suljettu pois potilaat, joilla on joko hiippaläpän ahtauma tai hiippaläpän paikalla mekaaninen tekoläppä. Tätä samaa ”ei-läppäperäisen” eteisvärinän määritelmää on 2000-luvullakin edelleen käytetty suoria antikoagulantteja tutkittaessa.

Ensimmäistä kertaa todettaessa eteisvärinä on oireeton jopa 40 %:lla potilaista (6). Piilevän eteisvärinän löytämiseksi on kehitetty erilaisia seulontamenetelmiä. Ajoittain esiintyvä, oireeton eteisvärinä jää silti usein toteamatta,

ja siksi osa paitsi kryptogeenisista (salasyntyisistä), myös ESUS-kriteerit (embolic stroke of undetermined source) täyttävistä infarkteista lopulta aiheutuukin eteisvärinästä.

Jos eteisvärinä todetaan kryptogeenisen aivoinfarktin tai ESUS-kriteerit täyttävän aivoinfarktin jälkeen, se on oireeton kolmella potilaalla neljästä (7). Rytmivalvuritutkimuksissa kryptogeenisen aivohalvauksen jälkeen piilevää eteisvärinää on löydetty jopa 10 %:lta potilaista vuodessa (8). Toistaiseksi ei kuitenkaan tarkalleen tiedetä, pitäisikö antikoagulaatiohoito aloittaa, mikäli tahdistin- tai rytmivalvurilaitetta käytettäessä todetaan hyvin lyhytkestoisia, oireettomia eteisvärinäjaksuja (8–12). Eteisvärinän seulonnasta kirjoittavat Virtanen ja Airaksinen tässä numerossa.

Sydäimestä lähtevä hyytymä on yleensä aivovaltimoiden läpimitaan suhteutettuna kookas, ja eteisvärinään liittyvät ja muut sydänperäiset aivoinfarktit aiheuttavatkin keskimääräisesti vakavampia seurauksia kuin muut aivoinfarktit kuolleisuuden, invaliditeetin ja sairaalahoidon keston perusteella arvioituna (13). Noin 80 % aivoihin ohjautuvista embolioista päättyy kaulavaltimoiden kautta aivojen etuverenkiertoon, noin 20 % takaverenkierron alueelle (14).



KUVA 1. Iskeemisen aivohalvauksen etiologinen jakauma Oxfordin väestöpohjaisen 2555 potilaan tutkimuksen mukaan. Aivoinfarktien osuus oli 63 % ja ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) 37 % (1).

¹Eteisvärinän osuutta ei raportoitu. Väestöpohjaisissa tutkimuksissa pelkästään eteisvärinän osuudeksi on saatu jopa 30 % (2).

²Meta-analyysin mukaan niin sanotut ESUS-kriteerit (embolinen aivoinfarkti vailla syytä) täyttää kaikista aivoinfarkteista noin 17 % (3). Nämä luetaan kryptogeenisiin eli salasyntyisiin aivoinfarkteihin.

Merkittävimmät eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitoon liittyvät kliiniset ongelmat ovat, että ilman hoitoa jää edelleen 10–30 % niistä potilaista, joilla olisi siihen indikaatio sekä se, että merkittävä osa pienen riskin potilaista (nolla CHA₂DS₂-VASc-pistettä) on tarpeettomasti antikoaguloitu (15).

Suuri osa eteisvärinäpotilaista hyötyy antikoagulaatioidosta

Vähintään kaksi kolmannesta eteisvärinäpotilaiden aivoinfarkteista voidaan estää hyvällä antikoagulaatioidolla (16). Toisaalta vakavan vuodon saa vuosittain noin 1,5–3 % etenevissä tutkimuksissa ja 4 % rekisteripohjaisissa selvytyksissä mukana olleista potilaista (17). Hoidon aloituksen tulee aina perustua yksilölliseen riskinarvioon. Valtaosa eteisvärinäpotilaista hyötyy antikoagulaatioidosta, mutta potilaille, joiden tromboembolisen komplikaation riski on pieni, siitä on enemmän haittaa kuin hyötyä.

Potilaskohtainen tromboembolisen komplikaation riski ja sen perusteella hoidon aiheellisuus arvioidaan nykyisin käyttämällä CHA₂DS₂-VASc-pisteytystä voimassa olevien Euroopan kardiologisen seuran ESC:n suosituksen ja suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaisesti (**TAULUKKO 1**) (17,18). Nykyisin käytettävä CHA₂DS₂-VASc-pisteytys laajensi antikoagulaatiohoidon indikaatioita ja siirsi hoidon tarpeen piiriin runsaasti potilaita, joille hoito aiemmin katsottiin tarpeettomaksi.

Tuoreen pohjoisamerikkalaisen tutkimuksen mukaan ne Medicare-vakuutusjärjestelmän piirissä olleet noin 6000 potilasta, joiden CHA₂DS₂-VASc-pistemäärä oli vähintään 2 mutta aiemmin käytetyn riskinarviolaskurin mukainen CHADS₂-pistemäärä alle 2, eivät hyötynyt varfariinista tai suorista antikoagulanteista. Aivotapahtuman, systeemisen embolisaaion ja kuoleman yhdistelmärisi ei pienentynyt (riskisuhde 1,0), mutta vuotojen kokonaismäärä ja maha-suolikanavan vuodot

lisääntyivät (riskisuhde 1,7) (19).

Sekä ESC:n että Käypä hoito -suositusten uusimmissa päivityksissä antikoagulaatiohoidon indikaattorajoja onkin kiristetty poistamalla naispisteen merkitys (**TAULUKKO 1**) (17,18). Nykyisin kriteerein ja hoitosuosituksia noudattamalla potilaat, joille antikoagulaatiohoitoa ei tarvitse aloittaa, ovat oikeasti pienen aivohalvausriskin potilaita, ja heidät voidaan turvallisesti jättää ilman hoitoa.

CHA₂DS₂-VASc-pisteytykseen eivät toisaalta sisälly kaikki aivohalvausriskiä lisäävät tekijät, kuten tupakointi, dyslipidemia ja munuaisten vajaatoiminta. Merkittävästi laajentuneeseen vasempaan eteiseen liittyy myös suurentunut aivohalvauksen riski (20). Nämä riskitekijät voivat joskus rajatapauksissa puolttaa antikoagulaatiohoidon aloittamista.

Vuotoriski arvioidaan hoitosuosituksen mukaisesti HAS-BLED-pisteytyksellä (**TAULUKKO 2**). HAS-BLED-pisteiden laskeminen kannattaa ennen kaikkea siksi, että silloin huomataan puuttua korjattavissa oleviin tekijöihin, esimerkiksi korkeaan verenpaineeseen ja samanaikaiseen vuotovaaraa lisäävään muuhun lääkitykseen.

Merkittävin yksittäinen aivohalvauksen riskitekijä iäkkyyden ohella on aiemmin sairastettu aivoinfarkti tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) (21). Tällainen potilas voidaan jättää ilman antikoagulaatiohoitoa ainoastaan erittäin painavista syistä. Mikäli potilaalla on ollut sekä eteisvärinään liittyvä aivoinfarkti että kallon sisäinen tai muu henkeä uhkaava vuoto, antikoagulaatiohoitoa harkitaan tapauskohtaisesti. Suuren osan näistäkin potilaista arvioidaan voivan hyötyä antikoagulaatiohoidosta, mutta osalle voidaan harkita myös eteiskorvakkeen sulkutoimenpidettä (22, Lund ym. tässä numerossa).

Antikoagulaation vaihtoehdot

Eteisvärinän antikoagulaatiohoito on viime vuosina mullistunut. Vuosikymmenten ajan ainoa suun kautta otettava antikoagulantti oli varfariini, mutta nyt sen lisäksi muina vaihtoehtoja ovat suora trombiinin estäjä dabigatraani ja suorat aktivoitunut hyytymistekijä X:n estäjät rivaroksabaani, apiksabaani ja edoksabaani.

TAULUKKO 1. Antikoagulaatiohoidon tarpeen arviointi CHA₂DS₂-VASc-pisteytyksellä ja hoidon toteutus vuoden 2017 Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

Riskitekijä	Pisteet
Sydämen vajaatoiminta (Congestion)	1
Kohonnut verenpaine (Hypertension)	1
Ikä (Age) ≥ 75 v	2
Diabetes	1
Aikaisempi TIA tai aivoinfarkti (Stroke)	2
Valtimotauti ¹	1
Ikä (Age) ≥ 65 v	1
Naissukupuoli, kun ikä ≥ 75 v (Sex category, female)	1
Hoitoratkaisu pistemäärän perusteella	
0 pistettä	Ei hoitoa
1 piste	Antikoagulaatiohoitoa tulee harkita
≥ 2 pistettä	Antikoagulaatiohoito, ellei vasta-aihetta

¹Aiempi sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, aortankaaren plakki tai vaikea ääreisvaltimosairaus

TAULUKKO 2. Vuotovaaran arviointi HAS-BLED-pisteytyksen avulla.

Hoitamaton kohonnut verenpaine (systolinen verenpaine > 160 mmHg) (Hypertension)	1
Maksan tai munuaisten vaikea toimintahäiriö ¹ (Abnormal liver or kidney function)	1 molemmista
Aikaisempi aivohalvaus (Stroke)	1
Vuototaipumus ² (Bleeding)	1
Labiili INR-taso (TTR < 60 %)	2
Ikä > 65 v (Elderly)	1
Vuotoriskiä lisäävä lääkitys ³ tai alkoholin runsas käyttö (Drugs or alcohol)	1 molemmista

¹Kreatiniinipitoisuus > 200 µmol/l, maksakirroosi tms. diagnoosi, bilirubiinipitoisuus yli kaksinkertainen tai transaminaasipitoisuus yli kolminkertainen viitearvoon nähden

²Aiempi vuoto tai vuototaipumus, anemia, trombosytopenia, trombosyyttinen toimintahäiriö, aktiivinen syöpä

³Verihiutaleiden estäjät, tulehduskipulääkkeet, glukokortikoidin säännöllinen käyttö, omega-3-valmisteet

Suoriin suun kautta otettaviin antikoagulantteihin liittyy kuhunkin omat erityispiirteensä sekä hoidon aloituksessa ja käytännön lääkityksessä huomioitavat seikkansa (23,24).

TAULUKOIHIN 3 ja 4 on koottu tuloksia suoria antikoagulantteja varfariiniin verranneista kansainvälisistä satunnaistetuista tutkimuksista (25). Näissä tutkimuksissa osoitettiin, että

suorat antikoagulantit estivät iskeemisiä aivotapahtumia vähintään yhtä tehokkaasti kuin tutkimuksissa kohtalaisesti toteutunut varfariinihoito (time in therapeutic range, TTR keskimäärin 55–68 %) ja aiheuttivat merkittävästi vähemmän kallonsisäisiä vuotoja. Merkittävien vuotojen osalta suorat antikoagulantit aiheuttivat yhtä paljon (edoksabaani ja rivaroksabaani sekä dabigatraani annoksella 150 mg x 2) tai vähemmän vuotoja (apiksabaani, dabigatraani annoksella 110 mg x 2) kuin varfariini. Valitettavasti suoria antikoagulantteja suoraan toisiinsa vertailevia eteneviä tutkimuksia ei ole tehty, eikä sellaisia liene näköpiirissäkään.

Sittemmin samankaltainen tulos on saatu useista potilasrekisteriaineistoista. Merkittävä puute tosin on, että varfariinihoidon onnistumista kuvaava TTR-tieto näistä aineistoista puuttuu (26,27). Rekisteritutkimusten yhdistetyn tuloksen mukaan dabigatrania, rivaroksabaania ja apiksabaania käytettäessä kallonsisäisen vuodon sekä iskeemisen aivohalvauksen riski oli pienempi verrattuna varfariinihoitoon (26). Apiksabaaniin liittyi pienempi maha-suolikanavan sekä merkittävien vuotojen riski, kun taas dabigatrania ja rivaroksabaania käyttäneiden potilaiden maha-suolikanavan vuotojen riski oli suurempi kuin varfariinin käyttäjien. Sydäninfarktirikissä ei ollut eroja (26). Edoksabaani uusimpana suorana antikoagulanttina ei ollut vielä mukana tässä meta-analyysissä.

Toisaalta ruotsalaisissa 40 000–100 000 potilasvuotta kattavissa rekisteritutkimuksissa oli ainoastaan varfariinia käyttäviä potilaita, ja niissä osoitettiin, että hyvin toteutuvan varfariinihoidon aikana (TTR keskimäärin 76 %) kallonsisäisen vuodon ilmaantuvuus oli vain 0,37–0,44 % vuodessa (28,29). Valitettavasti ei ole tehty riittävän laajoja tutkimuksia, joissa varfariinihoito olisi riittävän hyvätasoista ja joissa verrattaisiin suoria antikoagulantteja varfariiniin olosuhteissa, joissa potilaskohtainen TTR-tieto olisi käytettävissä.

Suuressa yhdysvaltalaisessa takautuvassa aivoverenvuotopotilaiden kohorttiaineistossa vuosilta 2013–2016 oli mukana noin 20 000 antikoagulaatiohoidon aikana ilmaantunutta vuotoa (30). Suoraa antikoagulanttia käytettäessä ilmaantuneeseen aivoverenvuotoon liit-

tyi pienempi kuolemanriski verrattuna varfariiniin (vakioitu kerroinsuhde 0,75). Aineistossa ei ollut tietoa siitä, miten antikoagulaatio vuotoilanteissa mahdollisesti kumottiin.

Antikoagulantin valinta

Uusimmat ESC:n ja Käypä hoito -suositukset kehottavat harkitsemaan ensisijaisesti suoria antikoagulantteja (17,18). Käytännössä antikoagulantin valinta tehdään potilaskohtaisesti eri valmisteiden edut ja haitat huomioiden. Oleellisinta on, että potilas sitoutuu pitkäaikaiseen antikoagulaatiohoitoon, ja valmisteiden valinnan tulee tukea tätä tavoitetta. Joillekin potilaille lääkkeen hinta on hoitomyöntyvyyden kannalta ratkaisevin tekijä, toisille taas lääkityksen helppous. Potilaiden suhtautuminen esimerkiksi varfariinihoidon vaatimaan INR-seurantaan vaihtelee: toisten mielestä se on etu ja toisten mielestä haitta (31). Käytännön kokemus on myös osoittanut, että ensimmäisenä aloitettu suorakin antikoagulantti vaihdetaan yllättävän usein. Pohjoisamerikkalaisessa aiemmin antikoagulaatiota käyttämättömien potilaiden aineistossa peräti 19,4 % vaihtoi ensimmäisenä aloitetun suoran antikoagulantin toiseen antikoagulanttiin. Potilaista 44,0 % vaihtoi toiseen suoraan antikoagulanttiin ja 44,5 % varfariiniin. Puolet vaihdoista tehtiin puolen vuoden kuluessa hoidon aloituksesta (32).

Varfariinihoito on potilaalle edullista, mutta INR-seuranta aiheuttaa kuluja terveydenhoitojärjestelmälle. Suorat antikoagulantit ovat selvästi kalliimpia, mutta korvattavuuskäytännön kehittyessä potilaiden lääkkeistä maksama hinta pienenee. Suorien antikoagulanttien hinta pienenee lähivuosina edelleen patenttien raukeamisen ja rinnakkaisvalmisteiden markkinoille tulon myötä (4). Viimeisimmän tiedon mukaan Suomessa noin puolet eteisvärinäpotilaista käyttää varfariinia ja noin puolet suoria antikoagulantteja (IMS Health, IQVIA 10/2017).

Varfariinihoidon laatu

Jos potilaan antikoagulaatiohoidoksi valikoituu varfariini, tulee hoidon onnistumista seurata

TAULUKKO 3. Aivoinfarktit, aivoverenvuodot, systeemiset embolisaatiot, sydäninfarktit ja kuolemat satunnaistetuissa, sokkoutetuissa eteisvärinätkutkimuksissa varfariiniin verrattuna (25). Varfariinihoidon keskimääräinen TTR (time in therapeutic range) 55–68 %.

	Aivoinfarktit, aivoverenvuodot, systeemiset emboliat (yhdistettynä)	Iskeeminen aivohalvaus	Maha-suolikanavan vuoto	Kliinisesti merkittävä vuoto
Kerroinsuhde (OR) (95 %:n luottamusväli) varfariiniin verrattuna				
Apiksabaani				
5 mg x 2	0,79 (0,66–0,94)	0,92 (0,74–1,14)	0,87 (0,66–1,15)	0,88 (0,79–0,98)
Dabigatraani				
110 mg x 2	0,90 (0,74–1,10)	1,14 (0,90–1,44)	1,32 (0,97–1,79)	0,91 (0,80–1,04)
150 mg x 2	0,65 (0,52–0,81)	0,76 (0,58–0,98)	1,29 (0,96–1,75)	0,88 (0,77–1,01)
Edoksabaani				
30 mg x 1	1,13 (0,97–1,32)	1,44 (1,21–1,71)	1,22 (0,97–1,53)	0,86 (0,78–0,96)
60 mg x 1	0,86 (0,74–1,01)	1,01 (0,84–1,21)	0,96 (0,75–1,22)	0,91 (0,82–1,01)
Rivaroksabaani				
20 mg x 1	0,88 (0,74–1,03)	0,93 (0,74–1,16)	0,80 (0,61–1,04)	0,83 (0,69–1,00)

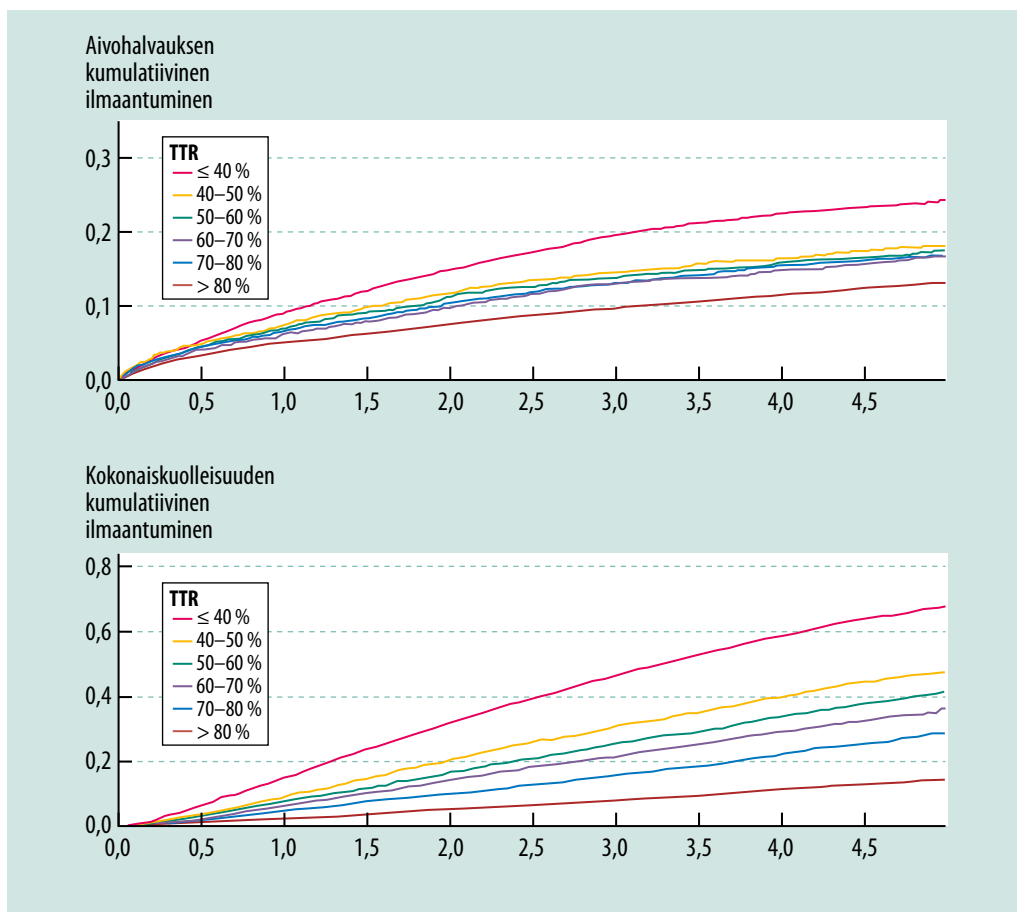
TAULUKKO 4. Vuototapahtumat satunnaistetuissa, sokkoutetuissa eteisvärinätkutkimuksissa varfariiniin verrattuna (25). Varfariinihoidon keskimääräinen TTR (time in therapeutic range) 55–68 %.

	Merkittävä veren vuoto	Kallonsisäinen vuoto	Maha-suolikanavan vuoto	Kliinisesti merkittävä vuoto
Kerroinsuhde (OR) (95 %:n luottamusväli) varfariiniin verrattuna				
Apiksabaani				
5 mg x 2	0,71 (0,61–0,81)	0,42 (0,3–0,58)	0,89 (0,68–1,15)	0,67 (0,60–0,75)
Dabigatraani				
110 mg x 2	0,80 (0,69–0,93)	0,31 (0,19–0,47)	1,11 (0,87–1,42)	Ei ilmoitettu
150 mg x 2	0,94 (0,81–1,08)	0,40 (0,27–0,59)	1,52 (1,20–1,91)	1,56 (0,50–5,74)
Edoksabaani				
30 mg x 1	0,46 (0,40–0,54)	0,31 (0,21–0,43)	0,67 (0,53–0,84)	0,59 (0,54–0,64)
60 mg x 1	0,78 (0,69–0,90)	0,46 (0,33–0,62)	1,22 (1,01–1,49)	0,84 (0,77–0,90)
Rivaroksabaani				
20 mg x 1	1,03 (0,89–1,18)	0,65 (0,46–0,91)	1,47 (1,20–1,81)	1,03 (0,95–1,11)

aktiivisesti ja varautua lääkkeen vaihtamiseen, mikäli hoitotasapaino ei ole hyvä. Erityisryhmien, kuten munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja antikoagulanttia yhdessä verihutielaideiden estäjän kanssa käyttävien seurantaan tulee kiinnittää erityistä huomiota (23,24). Varfariinihoidon toteutumista arvioidaan TTR-arvolla, joka yksittäisten INR-mittausten keskiarvojen sijaan huomioi kokonaishoidon ajan, jonka INR on hoitotasolla (33). TTR:n säännöllistä seuraamista suositellaan, ainakin

vuosittaisen seurantakäynnin yhteydessä. TTR saadaan joko suoraan automaattisesti laboratorion tai esimerkiksi Terveystietokannasta löytyvän laskurin avulla (34).

Riittävän hyvän varfariinihoidon kriteerinä pidetään kansainvälisten hoitosuosituksen mukaan vähintään 70 %:n TTR-arvoa (17). Mitä parempi TTR-lukuihin ja hoitotasapainoon päästään, sitä pienemmältä vaikuttaa potilaiden aivohalvauksen ja merkittävien vuotojen sekä kokonaiskuolleisuudenkin riski (**KUVA 2**)



KUVA 2. Varfariinihoidon toteutumisen (TTR, %) vaikutus aivohalvauksen ja kokonaiskuolleisuuden riskiin (36).

(35,36). Kansainväliset hoitosuositukset suosittelevat lääkkeen vaihtamista, jos TTR-arvo on alle 70 % tasapainoa heikentävien tekijöiden, esimerkiksi lääkeaineiden yhteisvaikutusten, korjausyrityksistä huolimatta (17). Käypä hoito suosittelee huonon tasapainon syiden selvittämistä, tilanteen korjaamista ja lääkkeen vaihtamisen harkitsemista kansainvälisistä suosituksista poiketen jo TTR-arvon alle 80 % perusteella (20). Tutkimusnäyttöä siitä, että hyvässä hoitotasapainossa olevan potilaan varfariini kannattaisi vaihtaa suoraan antikoagulanttiin, ei kuitenkaan ole.

Varfariinihoidon taso on Suomessa hiljalleen kohentunut. Takautuvassa vuosien 2007–2011 FinWAF-rekisteritutkimuksessa varfariinia käyttäneiden potilaiden TTR oli keskimäärin 62 % (mediaani 67 %) (36). Oulun kaupun-

gin avoterveydenhuollossa aineistossa potilaskohtaisen TTR:n keskiarvo oli 2010-luvun alkupuolella 66 %, Vantaalla vastaavasti 61 % (33). Vuonna 2016 Jyväskylän terveyskeskuksen laatussurannassa potilaskohtaisen TTR:n keskiarvo oli 76 % (LL Aapo Tahkola, henkilökohtainen tiedonanto).

Aivoinfarkti antikoagulaatiohoidosta huolimatta – miten hoitoa tehostetaan?

Jos eteisvärinäpotilas saa aivohalvauksen, on tavallista, että hän ei ole käyttänyt antikoagulaatiohoitoa. Tuoreessa laajassa yhdysvaltalaisessa aineistossa vain 16 %:n eteisvärinäpotilaista antikoagulaatiohoito oli aivoinfarktin ilmaantuessa hoitotasolla. Potilaista 13,5 %:n INR oli

TIETOLAATIKKO. Keskeistä tietoa eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoidosta käytännön lääkärille.

Mikä?	Miten?
Antikoagulaatiohoidon tarpeen arviointi	CHA ₂ DS ₂ -VASc-pisteiden avulla http://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/pgr/200.027.html
Vuotoriskin arviointi	HAS-BLED-pisteiden avulla http://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/pgr/200.027.html Hoitoa aloitettaessa, jotta huomataan puuttua korjattavissa oleviin tekijöihin, esimerkiksi korkeaan verenpaineeseen, ja tarvittaessa myöhemmin uudelleen, jos ongelmia
Antikoagulaatiohoidon kesto	Yleensä pysyvä, ellei vakavia komplikaatioita Poikkeuksena pienen riskin potilaan rytminsiirtoon liittyvä tilapäinen hoito
Valmisteen valinta	Varfariini, dabigatraani, rivaroksabaani, apiksabaani tai edoksabaani Valitaan yksilöllisesti huomioiden vasta-aiheet ja potilaan toiveet Yksityiskohtaisempi suositus: http://www.terveysportti.fi/xmedia/hoi/hoi50036.pdf , s. 29
Antikoagulaatiohoidon seuranta avoterveydenhuollossa	Varfariini: perusverenkuva, TTR-arvo, verenpaine Suorat antikoagulantit: perusverenkuva, kreatiini- ja ALAT-pitoisuudet, verenpaine Yksityiskohtaisempi suositus: https://www.terveysportti.fi/xmedia/shp/shp01211/AK_01_etusivu.html
Elektiivinen rytminsiirto (eteisvärinän kesto ≥ 48 tuntia)	Varfariini: INR-arvo yli 2 vähintään 3 viikon ajan Suorat antikoagulantit: säännöllisessä käytössä vähintään 3 viikon ajan (varmistettava, että potilas on käyttänyt lääkettä) Yksityiskohtaisempi suositus: http://www.terveysportti.fi/xmedia/hoi/hoi50036.pdf , s. 13
Päivystyksellinen rytminsiirto (eteisvärinän kesto < 48 tuntia)	Jos vähintään 2 CHA ₂ DS ₂ -VASc-pistettä, aloitetaan joko suora antikoagulatti tai pienimolekyylinen hepariini (LMWH) ja varfariini ennen rytminsiirtoa Jos alle 2 CHA ₂ DS ₂ -VASc-pistettä, ei tarvita antikoagulaatiota Yksityiskohtaisempi suositus: http://www.terveysportti.fi/xmedia/hoi/hoi50036.pdf , s. 13
Toiminta leikkauksen tai toimenpiteen yhteydessä	Varfariini: siltahoidon harkinta ainoastaan suuren riskin potilaille (vähintään 5 CHA ₂ DS ₂ -VASc-pistettä) Suorat antikoagulantit: ei siltahoitoa Yksityiskohtaisempi suositus: esim. http://www.terveysportti.fi/xmedia/shp/shp01048/ETUSIVU.html
Aloitus aivoinfarktin tai TIA:n jälkeen	TIA: 1 vrk Lievä aivohalvaus (alle 8 NIHSS-pistettä): 3 vrk Keskivaikea aivohalvaus (8–16 NIHSS-pistettä): 6 vrk Vaikea aivohalvaus (yli 16 NIHSS-pistettä): 12 vrk
Uudelleen aloittaminen aivoverenvuodon jälkeen	Huomioidaan vuodon syy ja relevantit vuodolle altistavat tekijät (esim. systolinen verenpaine yli 160 mmHg) Voidaan hoitaa: aloitus 8 viikon kuluttua Ei voida hoitaa: yksilöllinen harkinta, konsultointi

TTR = time in therapeutic range, TIA = ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale

alle 2,0, 40 % käytti ainoastaan verihiutaleiden estäjää ja 30 %:lla ei ollut mitään antitrombotista lääkitystä (37). Suomalaisessa noin 4000 eteisvärinäpotilaan, joiden tromboembolisen komplikaation riski oli suuri, aivoverenkiertohäiriöaineistossa vuosilta 2003–2012 potilaista 25 %:lla oli ennen aivoinfarktia asianmukainen antikoagulaatiohoito (INR 2,0–3,0), 30 % oli varfariinilääkityksestä huolimatta hoitoalueen ulkopuolella ja 45 %:lla ei ollut antikoagulaatiohoitoa lainkaan. Ilman hoitoa olevien osuus

oli 51 % vuonna 2003 ja 3 % vuonna 2012, mikä kuvaa antikoagulaatiohoidon kattavuuden parantumista (38).

Suoria antikoagulantteja käyttävä potilas ei välttämättä ole käyttänyt lääkitystä määrättyllä tavalla. Tiedetäänkin, että noin neljäsosa suoria antikoagulantteja käyttävistä potilaista ei sitoudu hoitoon riittävästi (39).

Jos aivoinfarkti ilmaantuu antikoagulaation aikana, voidaan varfariinihoidon toteutumista arvioida helposti INR-mittauksella ja hoito-

Ydinasiat

- » Ainakin neljännes aivoinfarkteista liittyy eteisvärinään.
- » Antikoagulaatiohoito estää vähintään 60 % eteisvärinäpotilaiden aivoinfarkteista.
- » Antikoagulaatiohoidon toteutuksessa on edelleen parantamisen varaa.
- » Potilaskohtainen antikoagulaatiohoidon aihe määrätty CHA₂DS₂-VASc-pisteiden perusteella.
- » Valittavana on viisi suun kautta otettavaa antikoagulanttia: dabigatraani, rivaroksaani, apiksabaani, edoksabaani ja varfariini.
- » Varfariinia käytettäessä pitää varmistaa hoidon hyvä toteutuminen.

tasapainohistorialla (TTR). Myös suoria antikoagulantteja käyttävien hoidon toteutumista tulisi pyrkiä selvittämään mahdollisuuksien mukaan ja huomioida muun muassa lääkkeen tehoa heikentävän yhteisvaikutuksen mahdollisuus. Suorien antikoagulanttien pitoisuusmitauksista voi akuutin tapahtuman yhteydessä otettuina olla hyötyä.

Aiemmin sairastettu aivoinfarkti, kaulavaltimoiden ateroskleroosi, kohonnut verenpaine, diabetes, hyperlipidemia, tupakointi ja munuaisten vajaatoiminta lisäävät eteisvärinäpotilaan riskiä saada aivoinfarkti jopa hoitotasolla olevan varfariinihoidon aikana (40,41). On tärkeää muistaa, että asianmukaisesti antikoaguloitua eteisvärinäpotilaan aivoinfarkti voi aiheutua myös muulla kuin embolisella mekanismilla, ja tarvittaessa etiologisia tutkimuksia tuleekin tehdä muiden syiden selvittämiseksi. Eteisvärinäpotilaan verenpaineen hyvä hoitaminen pienentää selkeästi aivoinfarktiriskiä riippumatta antikoagulaatiohoidosta.

Vuoto, sepelvaltimotauti ja muita erityistilanteita

Kaikki antitromboottiset lääkkeet lisäävät potilaan vuotoriskiä. Vakavan vuodon sattuessa var-

fariinin vaikutus voidaan kumota protrombiini-kompleksikonsentraatilla (PCC). Suorista antikoagulanteista ainoastaan dabigatraanille on toistaiseksi olemassa spesifinen vastalääke, mutta muidenkin suorien antikoagulanttien vuototilanteet ovat nykykeinoin yleensä hallittavissa (23).

Jos antikoagulaatiohoitoa käyttävä potilas saa sydäninfarktin, pyritään vuotovaaran vuoksi mahdollisimman lyhyeen yhdistelmähoitoon (antikoagulantti ja yksi tai kaksi verihiutaleiden estäjää). Mikäli potilaan antikoagulaatiohoito on toiminut hyvin ennen akuuttia sepelvaltimotautitapahtumaa, tulee ensisijaisesti jatkaa hoitoa aiemmin käytössä olleella valmisteella (42). **TIETOLAATIKOSSA** kuvataan toimintamalleja usein eteen tuleviin erityistilanteisiin.

Lopuksi

Harva lääkitys vaikuttaa potilaan ennusteeseen yhtä paljon kuin eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoito. Vaikka tietoisuus antikoagulaatiohoidon merkityksestä on viime vuosina lisääntynyt, voidaan hoidon toteutusta edelleen parantaa. Merkittävä osa potilaista, jotka hyötyisivät antikoagulaatiosta, jää edelleen syystä tai toisesta ilman sitä. Toisaalta liian moni pienen riskin potilas on tarpeettomasti antikoaguloitu. Nämä keskeisimmät asiat jäävätkin helposti paljon esillä olevien lääkkeiden valintaan liittyvien kysymysten varjoon.

Suorien antikoagulanttien markkinoille tulo on viime vuosien merkittävä edistysaskel, joka mahdollistaa yksilöllisen lääkevalinnan. Niiden käyttö lisääntyy nopeasti, mutta hyvä varfariinihoitokin on edelleen varsin käyttökelpoinen vaihtoehto. Keskeistä on löytää kullekin potilaalle lääkitys, jonka säännölliseen käyttöön hän on valmis sitoutumaan. ■

PIRJO MUSTONEN, LT, dosentti, kehittäjäylilääkäri
Keski-Suomen keskussairaala

MIKA LEHTO, LKT, dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus

JUKKA PUTAALA, dosentti, neurologian erikoislääkäri
HYKS, neurologian klinikka

KIRJALLISUUTTA

- Li L, Yiin GS, Geraghty OC, ym. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 2015;14: 903–13.
- Palm F, Urbanek C, Wolf J, ym. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:69–75.
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, ym. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017;48:867–72.
- Sentinel Stroke National Audit Programme (SSNAP). Post-acute organizational audit. Phase 2: organizational audit of post-acute stroke service providers, December 2015. Public report. Prepared by Royal College of Physicians, Clinical Effectiveness and Evaluation Unit on behalf of the Intercollegiate Stroke Working Party. Royal College of Physicians 2015. www.strokeaudit.org/Documents/National/PostAcuteOrg/2015/2015-PAOrgPublicReportPhase2.aspx.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, ym. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973–7.
- Senoo K, Suzuki S, Sagara K, ym. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart disease in symptom classifications. *Circ J* 2012;76: 1020–3.
- Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM. Infarct topography and detection of atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:91–6.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, ym. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478–8.
- Miyazawa K, Pastori D, Lip GYH. Quantifying time in atrial fibrillation and the need for anticoagulation. *Prog Cardiovasc Dis* 2018. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.12.002.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, ym. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;336:120–9.
- Passman R, Leong-Sit P, Andrei AC, ym. Targeted anticoagulation for atrial fibrillation guided by continuous rhythm assessment with an insertable cardiac monitor: the rhythm evaluation for anticoagulation with continuous monitoring (REACT.COM) pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:264–70.
- Martin DT, Behrson MM, Waldo AJ, ym. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J* 2015;36:1660–8.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, ym. Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760–4.
- Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003;2:177–88.
- Steinberg BA, Gao H, Shrader P, ym. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;194:132–40.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
- The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
- Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017 [päivitetty 09.06.2017]. www.kaypahoito.fi.
- Gray MP, Saba S, Zhang Y, ym. Outcomes of patients with atrial fibrillation newly recommended for oral anticoagulation under the 2014 American Heart Association/ American College of Cardiology/Heart Rhythm Society Guideline. *J Am Heart Assoc* 2018;7. DOI: 10.1161/JAHA.117.007881.
- Bouzas-Mosquera A, Bróullon FJS, Álvarez-García N. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ* 2011;183:E657–64.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33:1500–10.
- Scott M, Low R, Swan D, ym. Reintroduction of anticoagulant therapy after intracranial haemorrhage: If and when? *Blood Rev* 2018. DOI: 10.1016/j.blr.2017.12.002.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, ym. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39: 1330–93.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, ym. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015. DOI: 10.1093/europace/euv309.
- Lehto M, Mustonen P, Tierala I. Suorien antikoagulanttien käyttö eteisvärinässä. *Duodecim* 2014;130:1709–17.
- López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, ym. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017;359:j5058.
- Ntaios G, Papavasiliou V, Diener HC, ym. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. *Int J Stroke* 2017;12: 589–96.
- Friberg L, Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2017;4. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000682.
- Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, ym. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015;113:1370–7.
- Björk F, Renlund H, Lip GYH, ym. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:172–80.
- Inohara T, Xian Y, Liang L, ym. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA* 2018;319:463–73.
- Bajorek B, Saxton B, Anderson E, ym. Patients preferences for new versus old anticoagulants: a mixed-method vignette-based study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017. DOI: 10.1177/1474515117739618.
- Manzoor BS, Walton SM, Sharp LK, ym. High number of newly initiated direct oral anticoagulant users switch to alternate anticoagulant therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:435–41.
- Helin T, Metso T, Holvite J, ym. TTR kuvastaa warfariinihoidon laatua. *Suom Lääkäril* 2013;68:2384–5.
- TTR (Time in Therapeutic Range) -laskuri. Lääkärin tietokannat, laskurit ja lomakkeet 2017 [päivitetty 4.9.2017]. www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_haku=TTR.
- Pastori D, Pignatelli P, Saliola M, ym. Inadequate anticoagulation by vitamin K antagonists is associated with major adverse effects in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015;201:513–15.
- Lehto M, Niiranen J, Korhonen P, ym. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF registry. *Pharmacoeconomics* 2017;26:657–65.
- Xian Y, O'Brian EC, Liang L, ym. Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2017;317:1057–67.
- Palomäki A, Mustonen P, Hartikainen JEK, ym. Underuse of anticoagulation in stroke patients with atrial fibrillation – the FibStroke Study. *Eur J Neurol* 2016;23:133–9.
- Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, ym. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017;17:236.
- Aachi RV, Birnbaum LA, Topel CH, ym. Laboratory characteristics of ischemic stroke patients with atrial fibrillation on or off therapeutic warfarin. *Clin Cardiol* 2017;40:1347–51.
- Lehtola H, Airaksinen KEJ, Hartikainen P, ym. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol* 2017;24:719–25.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, ym. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018;39:213–54.

SUMMARY**Prevention of stroke in a patient with atrial fibrillation**

The stroke risk of a patient with atrial fibrillation without anticoagulant therapy is approximately fivefold as compared with those in sinus rhythm. Like other cerebral infarctions arising from cardiogenic embolization, those resulting from atrial fibrillation are on the average larger and more severe in their consequences. While the majority of patients with atrial fibrillation benefit from anticoagulant therapy, it brings more harm than benefit for patients with a low risk of thromboembolic complications. Patient-specific risk of thromboembolic complications and the appropriateness of treatment deduced therefrom are assessed using the CHA₂DS₂-Vasc score. Both direct anticoagulants and warfarin prevent at least two out of three cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation. Fewer intracranial hemorrhages occur when using direct anticoagulants, at least when compared to warfarin therapy with less than 70%. Atrial fibrillation still causes at least 25% of cerebral infarctions, mainly because atrial fibrillation is not identified or because the patient does not receive effective anticoagulant therapy for other reasons.

SIDONNAISUUDET

Pirjo Mustonen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Orion, Pfizer, Roche, Sanquin, Sanofi-Aventis, Siemens, Medicines Company, GSK, Leo Pharma, Novartis, Novo Nordisk, Octaph)

Mika Lehto: Apuraha (Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb – Pfizer Allianssi, Bayer), luento-/asiantuntijapalkkio (Meda, MSD, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Sanofi-Aventis, Astra-Zeneca, Orion, BMS-Pfizer, St Jude Medical), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Bayer, BMS-Pfizer, MSD, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim, St Jude Medical, Medtronic, Boston Scientific), muut sidonnaisuudet (osakeomistus Orion)

Jukka Putaala: Apuraha (Abbott), luento-/asiantuntijapalkkio (Abbott, Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer-Ingelheim, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbott)